

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 47/10, 47/12, 9/70</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/03698</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1997 (06.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03229			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juli 1996 (22.07.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 26 864.4 22. Juli 1995 (22.07.95) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LABTEC GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH [DE/DE]; Raiffeisenstrasse 3a, D-40764 Langenfeld (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CORDES, Günter [DE/DE]; Karl-Huschens-Strasse 15, D-42799 Leichlingen (DE). SIEGMUND, Martin [DE/DE]; Lohrstrasse 72c, D-51371 Leverkusen (DE).			
Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.			
(54) Title: HORMONE PATCH			
(54) Bezeichnung: HORMONPFLASTER			
(57) Abstract			
The invention concerns a transdermal therapeutic system (TTS) which contains as the drug(s): an oestrogen and a gestagen or a gestagen or androgen as well as an acrylate adhesive and, as a resorption promoters, the two substances oleic acid and 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS), das ein Estrogen und ein Gestagen oder ein Gestagen oder ein Androgen als Arzneistoff(e), einen Haftkleber auf Acrylatbasis und die beiden Substanzen Ölsäure und 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol als Resorptionsförderer enthält.			

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-504038

(43) 公表日 平成11年(1999) 4月6日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/565		A 6 1 K 31/565	
9/70	3 3 3	9/70	3 3 3
	3 6 3		3 6 3
31/57		31/57	
47/10		47/10	E
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平9-506320	(71) 出願人	グリュネンタール ゲゼルシャフト ミ ット ベシュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 アーヘン ツィーグラ ーシュトラッセ 6
(86) (22) 出願日	平成8年(1996) 7月22日	(72) 発明者	ギュンター コルデス ドイツ連邦共和国 ライヒリンゲン カー ルーフシェンスーシュトラッセ 15
(85) 翻訳文提出日	平成10年(1998) 1月21日	(72) 発明者	マーティン ジークムント ドイツ連邦共和国 レーヴァークーゼン ロ ーアシュトラッセ 72 ツェー
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 6 / 0 3 2 2 9	(74) 代理人	弁理士 矢野 敏雄 (外3名)
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 0 3 6 9 8		
(87) 国際公開日	平成9年(1997) 2月6日		
(31) 優先権主張番号	1 9 5 2 6 8 6 4 . 4		
(32) 優先日	1995年7月22日		
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ホルモンプラスター

(57) 【要約】

本発明は、薬剤としてエストロゲンおよびゲスターゲン  
またはゲスターゲンまたはアンドロゲンを含有し、アク  
リレートベースの接着剤および吸収促進剤として2つの  
物質オレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ) エ  
タノールを含有する経皮治療システム (T T S) に関す  
る。

## 【特許請求の範囲】

1. 担体皮膜、アクリレートベースの接着剤および保護皮膜を有し、前記接着剤がホルモン含量および吸収促進剤含量を有する経皮治療システム (TTS) であり、この場合に

・ホルモン含量がエストロゲンおよび／またはゲスターゲンおよび／またはアンドロゲンの含量により付与され、および

吸収促進剤がオレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールの2つの物質である経皮治療システム (TTS)。

2. エストロゲンがエストラジオールまたはエチニルエストラジオールであり、ゲスターゲンがノルエチステロンアセテート、レボノルゲストレル、プロゲステロンまたはクロロマジノンアセテートであり、アンドロゲンがテストステロンであり、これらのホルモンがほかの塩もしくはエステルまたは塩基の形で使用されている請求の範囲1記載の経皮治療システム (TTS)。

3. アクリレートベースの接着剤がブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ビニルアセテート、アクリル酸、ヒドロキシエチルアクリレートまたは前記モノマーの若干のまたはすべての混合物のラジカル重合により得ら

れ、および／または架橋剤および／またはほかの助剤が2%より少ない量で添加されている請求の範囲1または2記載の経皮治療システム (TTS)。

4. オレイン酸と2-(2-エトキシエトキシ)エタノールの重量比が2:1~1:2、有利には1.5:1~1:1.5であり、この混合物の量が、すべての作用物質および助剤を含めるが、ただし担体皮膜および分離皮膜のような皮膜を含まないTTSの重量に対して1~10重量%である請求の範囲1から3までのいずれか1項記載の経皮治療システム (TTS)。

5. オレイン酸と2-(2-エトキシエトキシ)エタノールが約1:1の比で混入されている請求の範囲1から4までのいずれか1項記載の経皮治療システム (TTS)。

6. エストラジオールおよびノルエチステロンアセテートを含有する請求の範囲

1 から 5 までのいずれか 1 項記載の経皮治療システム (T T S)。

7. エストラジオールおよびレボノルゲストレルを含有する請求の範囲 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の経皮治療システム (T T S)。

8. エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルを含有する請求の範囲 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の経皮治療システム (T T S)。

9. テストステロンを含有する請求の範囲 1 から 5 ま

でのいずれか 1 項記載の経皮治療システム (T T S)。

## 【発明の詳細な説明】

## ホルモンプラスター

本発明は、経皮治療システム（TTS）と呼ばれる皮膚に装着すべきプラスターに関する。

薬剤を経皮投与するための皮膚プラスターは公知である。これらの製剤の問題は、面積単位および時間単位当たりの吸収に十分な量の作用物質の量を配慮することである、それというのも局所的製剤において皮膚に塗布されるかまたは貼り付けられる多くの薬剤は十分な量で皮膚に到達しないからである。

この理由から、浸透促進剤、吸収促進剤またはエンハンサーと呼ばれるいわゆる吸収促進剤が探求され、これを皮膚プラスターに混入する。このようにしてしばしば所望の薬理作用を達成することがはじめて可能になった。吸収促進剤の例はプロピレングリコール、低分子量のポリエチレングリコール、オレイン酸、イソプロピルミリステート、ミリトール、トランスクトール（Transcutol）“Gattefosse”、ユータノール（Eutanol）“Henkel”、グリセリンモノラウレート（Imvitor 312 “Huels”）、リシノール酸部分グリセリド（Softigen 701 “Huels”）、不飽和ポリグリコール化グリセリド（Labrafil M1944CS “Gattefosse”）、ラブラファックヒドロ（Labrafac Hydro）WL 1

219 “Gattefosse”、エスタサン（Estasan）GT60、飽和ポリグリコール化グリセリド（Labrasol “Gattefosse”）、リン脂質等である。これに関するほかの文献は Rieg-Falson F et al 1989、Watkinson A C et al 1991 and Hadgraft J and Guy R H (eds) Marcel Dekker Inc NY 1989 である。

国際特許（WO）公開第96/08255号明細書から、担体皮膜およびアクリレートベースの接着剤を有し、該接着剤がホルモン含量および2個以上の吸収促進剤含量を有する経皮治療システム（TTS）はすでに公知であり、この場合に

ホルモン含量はレボノルゲストレル含量により付与され、および吸収促進剤は、特にオレイン酸（第6頁25行目）のようなC<sub>8</sub>～C<sub>22</sub>-脂肪酸または2-（2-エトキシエトキシ）エタノールであってもよいが、請求項1に

はオレイン酸と2-(2-エトキシエトキシ)エタノールとからなる混合物自体は記載されていない。

ブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ビニルアセテート、アクリル酸および／またはヒドロキシエチルアクリレートのラジカル重合により得られる、例えばDURO TAK (登録商標)をベースとするような、アクリレートベースの接着剤は技術水準に属する。例えばDURO TAK 280-2287に関するモノマーリストを参

照。

この技術水準に対して、本発明の対象は、担体皮膜、アクリレートベースの接着剤および保護皮膜を有し、前記接着剤がホルモン含量および吸収促進剤含量を有する経皮治療システム(TTS)であり、この場合にホルモン含量はエストロゲンおよび／またはゲスターゲンおよび／またはアンドロゲンの含量により付与され、および吸収促進剤はオレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールの2つの物質である。

従って、本発明は、3個までの薬剤が含有される経皮治療システム(TTS)と呼ばれる皮膚に装着すべきプラスターに関し、前記薬剤はTTSから皮膚により人間および動物の体内(体系的循環)に放出される。この皮膚プラスターは担体皮膜、接着剤からなり、接着剤中に薬剤および例えば吸収促進剤として用いられるほかの物質が存在する。付加的に場合によりほかの接着層および保護皮膜が装備されており、該皮膜はプラスターを使用する前に引き離すことにより除去される。

本発明は更に、エストラジオールおよびエチニルエストラジオールのようなエストロゲン、ノルエチステロンアセテート、レボノルゲストレル、クロロマジノンアセテートのようなゲスターゲンおよび／またはテ

ストステロンのようなアンドロゲンのためのエンハンサーとしてのTTS中の2つの物質オレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールの共通の混

合物の使用に関する。

更に、2つの公知であり、助剤として製薬的製剤に常用される、問題のない物質であること、副作用の危険が内蔵し、ヒトに使用するために薬剤に使用する前に長時間にわたる毒性試験を実施する必要がある新たな化学物質でないことはなお有利として強調すべきである。

本発明は更に、エストロゲンがエストラジオールまたはエチニルエストラジオールであり、ゲスターゲンがノルエチステロンアセテート、レボノルゲストレル、プロゲステロンまたはクロロマジノンアセテートであり、アンドロゲンがテストステロンであり、この場合にこれらのホルモンがほかの塩もしくはエステルまたは塩基の形で使用されていてもよいことを特徴とする経皮治療システムに関する。

本発明の経皮治療システムは、更に、アクリレートベースの接着剤がブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、メチルアクリレート、ビニルアセテート、アクリル酸、ヒドロキシエチルアクリレートまたは前記モノマーの若干のもしくはすべての混合物のラジカル重合により得られ、および／または架橋剤および／またはほかの助剤が2%より少ない量で添

加されていることを特徴とする。

本発明の経皮治療システムは、更に、オレイン酸と2-(2-エトキシエトキシ)エタノールの重量比が2:1~1:2、有利には1.5:1~1:1.5であり、この混合物の量が、すべての作用物質および助剤を含めるが、ただし担体皮膚および分離膜のような皮膚を含まないTTS重量に対して1~10重量%であることを特徴とする。

本発明の経皮治療システムは、更に、  
エストラジオールおよびノルエチステロンアセテートまたは  
エストラジオールおよびレボノルゲストレルまたはエチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルまたは  
テストステロンを含有することを特徴とする。

例1

塗布および打ち抜き損失により収率が低いプラスター1000枚を製造するために、

微細化したエストラジオール2.9 g、

レボノルゲストレル3.5 g

を、メチルエチルケトン (MEK) 330.0 g 中で攪拌下で溶解するかまたは微細に分散する。磁気攪拌機を用いて約25℃で光を遮断してガラス容器中で攪拌を実施する。更に攪拌しながら、

オレイン酸5.5 g および

2-(2-エトキシエトキシ)エタノール5.5 g を添加し、約5分後に

市販されている、アクリレートコポリマー “Durotak 280-2287” (National Starch Chemical B.V. Zutphen NL 社) の51%溶液74.1 g および

市販されている同じ会社のアクリレートコポリマー “Durotak 326-1753” の37%溶液409.5 g を添加する。

均一の相が生じるまで攪拌する。引き続き、プラスターを製造するために用意された通常の装置内で溶液を、厚さ約100  $\mu\text{m}$  の市販されているシリコン処理されたポリエステル皮膜に、乾燥後に皮膜の面積重量約70  $\text{mg}/\text{cm}^2$  が得られる量で塗布する。塗布した皮膜を約1時間で40℃に温めることにより、皮膜の溶剤を蒸発する。残留溶剤含量を分析することにより、乾燥時間および温度が十分であるか試験する。必要な場合は温度を高めることができる。

乾燥後、接着面を厚さ15  $\mu\text{m}$  のポリエステル皮膜で覆い、その後プラスターを30  $\text{cm}^2$  の面積に打ち抜く。それぞれのプラスターは皮膜のほかに、

エストラジオール2.9 mg、

レボノルゲストレル3.5 mg、

2-(2-エトキシエトキシ)エタノール5.5 mg、

オレイン酸5.5 mg、

Durotak 280-2287 固形物 37.8 mg、

Durotak 326-1753 固形物 151.5 mg



の含量を有する。

医薬に適用するために必要である場合は、プラスターをほかの面積、例えば  $20\text{ cm}^2$ 、 $30\text{ cm}^2$ 、 $40\text{ cm}^2$  に打ち抜くこともできる。これにより相当して TTS 当たりの作用物質質量を変動することができる。

打ち抜かれたプラスターを常用の方法で適当な封のある袋に入れて封をして、包装する。

#### 例 2

TTS 1000 枚（収率は例 1 に記載されたと同様に低い）を製造するために、ガラス容器に以下の物質を計量供給し、光を遮断して均一になるまで攪拌する。

微細化したノルエチステロンアセテート  $30\text{ g}$ 、

微細化したエストラジオール  $5\text{ g}$ 、

エチルメチルケトン  $420\text{ g}$ 、

オレイン酸  $8\text{ g}$ 、

2-（2-エトキシエトキシ）エタノール  $8\text{ g}$ 、

市販の 33% 溶液として Durotak280-1753  $924\text{ g}$

引き続き例 1 に記載されたと同様に処理する。プラスターを  $35\text{ cm}^2$  の面積（またはほかの所望の面積）に打ち抜き、前記のように包装する。

この方法で製造した TTS  $1\text{ cm}^2$  は担体皮膜および分離皮膜を考慮せずに、以下の組成を有する。

エストラジオール  $0.143\text{ mg}$ 、

ノルエチステロンアセテート  $0.857\text{ mg}$ 、

オレイン酸  $0.229\text{ mg}$ 、

2-（2-エトキシエトキシ）エタノール  $0.229\text{ mg}$ 、

Durotak280-1753 固形物  $8.71\text{ mg}$

#### 例 3

TTS 1000 枚（収率、上記と同様に低い）を製造するために、以下の物質をガラス容器に計量供給し、室温で光を遮断して均一性を達成するまで攪拌する

。

微細化したエストラジオール5・5 g、

微細化したクロロマジノンアセテート30 g、

オレイン酸5 g、

2- (2-エトキシエトキシ) エタノール5 g、

エチルメチルケトン440 g、

市販の48%溶液としてDurotak901-1052 614 g

その他は例1に記載されたと同様に実施する。TTSを35 cm<sup>2</sup>の面積（またはほかの所望の面積）で打ち抜き、包装する。この場合にTTS 35 cm<sup>2</sup>は以下の組成を有する（分離皮膜および担体皮膜を考慮しない）。

エストラジオール5・5 mg、

クロロマジノンアセテート30 mg、

オレイン酸5 mg、

2- (2-エトキシエトキシ) エタノール5 mg、

Durotak901 -1052 固形物295 mg

#### 例4

TTS 1000枚（収率損失、上記参照）を製造するために、ガラス容器に以下の物質を計量供給し、約25℃で光を遮断して均一になるまで攪拌する。

微細化したエストラジオール5・4 g、

微細化したノルエチステロンアセテート35 g、

オレイン酸10 g、

2- (2-エトキシエトキシ) エタノール10 g、

メチルエチルケトン480 g、

Durotak280-2287、市販の51%希釈液142 g、

Durotak326-1753、市販の37%希釈液784 g

約60分攪拌した後に達成される均一混合物が得られた後で、溶液を例1に記載したと同様に100 μmのシリコン処理した皮膜に塗布し、バッチを約40℃に温めることにより溶剤を除去する（約1～2時間）。引き続きTTSを43 c

m<sup>2</sup>の面積で打ち抜き、包装する。ほかの面積を打ち抜くこともできる。

この場合にTTSは以下の組成を有する。

エストラジオール5・4mg、

ノルエチステロンアセテート35mg、

オレイン酸10mg、

2-(2-エトキシエトキシ)エタノール10mg、

Durotak280-2287 乾燥物質72・4mg、

Durotak326-1753 乾燥物質290mg

本発明によるエンハンサー混合物の浸透に及ぼす作用の試験

検査のために、例4によるモデルを使用し、比較として、例4に示されると同様に製造したが、オレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールを使用しないかまたは表1に記載されるようなほかのエンハンサーを添加した本発明によらない比較モデルを使用した。検査を、フランツセルモデル (Franz.T.J.、J. Invest Dermatol.1975 (64) 191-195頁) でヒト角皮層を使用して実施した。角皮層は試験物質からのヒト皮膚から取得し、Tiemessen、M. Harry、L. G. M. および Bodde. H. E. Int. J. of Pharmacol 1989に記載されるように処理した。アクセプター媒体中の作用物質の分析は前記のHPLC法により実施した。第1表および第1図から明らかなように、オレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールをTTSと一緒に添加することによるヒト角皮層の浸透は、この2つの物質を含有しないTTSに比べて著しく高められた。

第1表

ノルエチステロンアセテート浸透に及ぼすエンハンサーの作用						
	比較例 1	例 4	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
	2.5% オレイン酸	2.5% オレイン酸	5 % オレイン酸	エンハンサー 使用せず	2.5% Ethoxyeth <sup>+</sup>	2.5 % オレイン酸
	2.5% Labrafil	2.5% Ethoxyeth <sup>+</sup>				2.5% Labrasol
時間	アクセプター中のノルエチステロン の量					
0 h	0.00 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g
6 h	0.78 $\mu$ g	2.21 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g	0.00 $\mu$ g	0.43 $\mu$ g	0.87 $\mu$ g
24 h	3.12 $\mu$ g	9.80 $\mu$ g	3.90 $\mu$ g	1.56 $\mu$ g	1.98 $\mu$ g	2.84 $\mu$ g
48 h	9.80 $\mu$ g	18.70 $\mu$ g	8.34 $\mu$ g	6.12 $\mu$ g	7.56 $\mu$ g	9.22 $\mu$ g
72 h	15.98 $\mu$ g	25.80 $\mu$ g	14.90 $\mu$ g	12.45 $\mu$ g	12.78 $\mu$ g	15.20 $\mu$ g

注) Ethoxyeth<sup>+</sup> = 2 - (2 - エトキシ エトキシ) エタノール

種々の薬剤を有する皮膚プラスターを開発する本発明の研究の範囲で、多数の浸透促進剤が製剤に混入され、作用物質の放出が研究された。これをUSPパドル装置中で試験し（米国のPharmacopoe XXIIIに記載されている）、ヘアースマウススキンによる浸透をフランツセルモデル（Franz-Zelle : Franz, T.J.J. Invest. Dermatol. 1975 (64), 191-195頁）で検査し、同様にフランツセルでヒト角皮層により浸透を検査した。浸透を促進する物質にはオレイン酸DAB10, 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール、ユータノール G (DAB10)、Labrafac、Labrafil および

オレイン酸 / 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール、オレイン酸 / Labrafil、およびオレイン酸 / Labrafacからなる約1 : 1の比の混合物が存在する。

USPパドル装置中で時間を経た作用物質の放出は大きな相違を示さなかった。

。

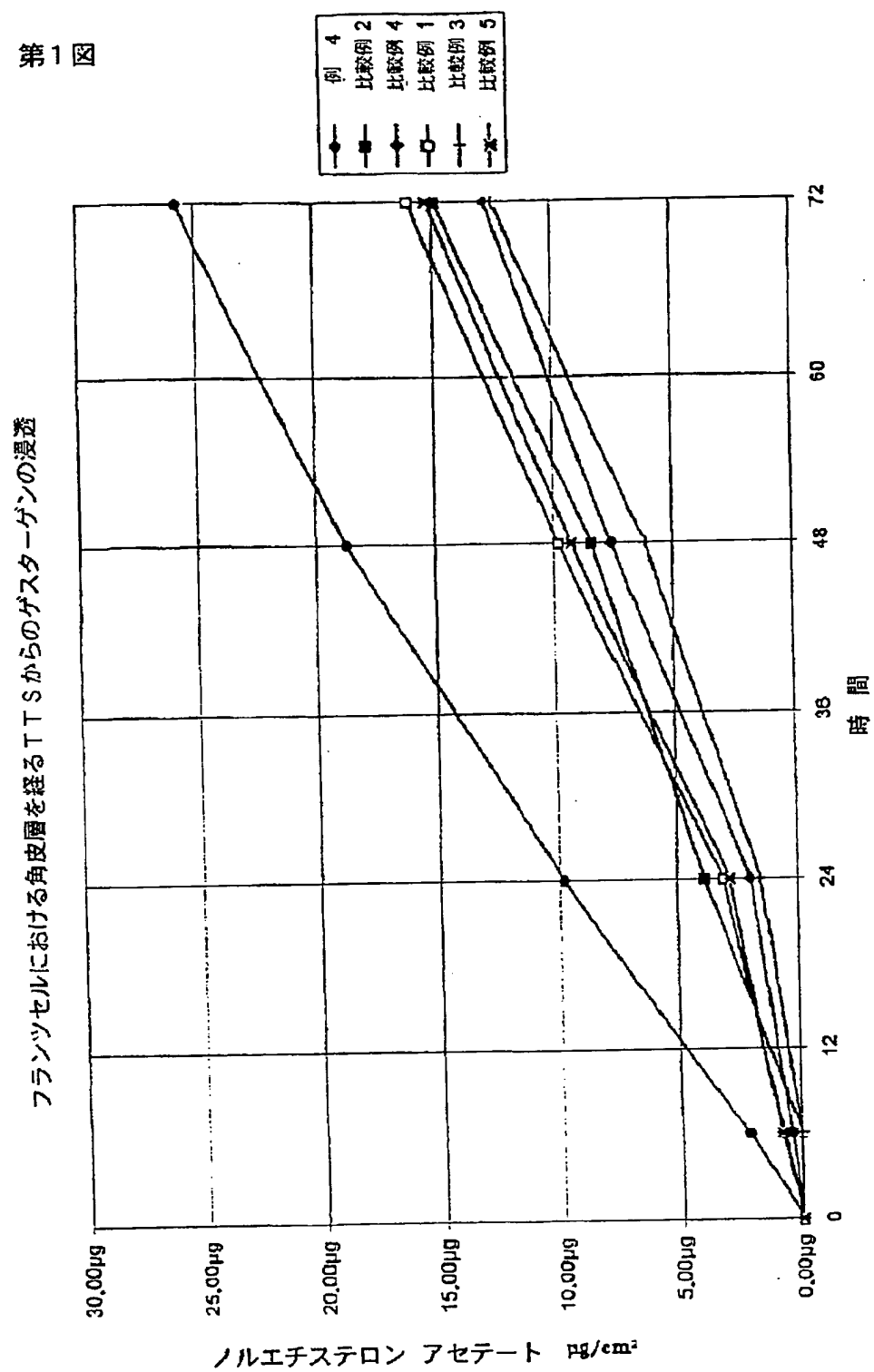
動物の皮膚、特にヒトの角皮層による浸透の測定において、エンハンサーとしてオレイン酸および2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールの約1 : 1の混合

物を用いて製造した皮膚プラスターが、個々のエンハンサーを添加してまたは添加せずに観察されるよりかなり高い浸透速度を生じることが示された。オレイン酸および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる混合物がオレイン酸およびほかのエンハンサーからなる混合物を使用した場合より高い浸透速度を生じることが意外なことであった。混合物は特別の吸収を促進する特性により明らかに際立っている。

第1図には作用物質放出の結果および浸透試験の結果が示されている。

アクセプター媒体中の作用物質含量の分析のために、当業者に周知であるようなHPLC法を使用した。

第1図



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 96/03229

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K47/10 A61K47/12 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A, 95 02404 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY, U.S.A.) 26 January 1995 see the whole document ---	1-8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 24, 14 June 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 240659, XP002022406 see abstract & PROC. PROGRAM INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. 18TH, 1991, pages 533-534, D. KATZ ET AL.: "ENHANCED SKIN PERMEATION OF PRAZOSIN BY TRANSCUTOL-OLEIC ACID MIXTURE." --- -/-	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<b>* Special categories of cited documents:</b>		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 January 1997		17.01.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/EP 96/03229

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO,A,96 08255 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY,U.S.A.) 21 March 1996 see the whole document ---	1-4
A,P	WO,A,96 08229 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY,U.S.A.) 21 March 1996 see the whole document -----	1-8



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/03229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0-A-9502404	26-01-95	US-A- 5385736 EP-A- 0708643	31-01-95 01-05-96
W0-A-9608255	21-03-96	AU-A- 3723695	29-03-96
W0-A-9608229	21-03-96	AU-A- 3639795	29-03-96

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

F I

A 61 K 47/12

A 61 K 47/12

E

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L, U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S, Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, I, S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S, D, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN